

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international**



**(43) Date de la publication internationale
13 février 2003 (13.02.2003)**

PCT

**(10) Numéro de publication internationale
WO 03/011244 A1**

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K 7/48

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR02/02570

(22) Date de dépôt international : 18 juillet 2002 (18.07.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/10108 27 juillet 2001 (27.07.2001) FR

(84) États désignés (regional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale*
— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : SIMONNET, Jean-Thierry [FR/FR]; 24, rue Léon-Frot, F-75011 Paris (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(74) Mandataire : L'OREAL; D.P.I., Emmanuelle Renard, 6, rue Bertrand Sincholle, F-92585 Clichy Cedex (FR).

(54) Title: COMPOSITION CONTAINING A STEROID AND A GLYCOL

A1

(54) Titre : COMPOSITION RENFERMANT UN STEROIDE ET UN GLYCOL

WO 03/011244

(57) Abstract: The invention concerns a composition containing, in a physiologically acceptable medium, at least a steroid selected among: DHEA and a metabolic or chemical derivative thereof, characterised in that it further comprises dipropylene glycol. The dipropylene glycol enables to solubilize the steroid and prevent its recrystallization. The invention also concerns cosmetic and dermatological uses of said composition, in particular for preventing or treating time-induced or actinic skin aging symptoms.

(57) Abrégé : La présente invention concerne une composition renfermant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un stéroïde choisi parmi: la DHEA et un dérivé métabolique ou chimique de celle-ci, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre le dipropylène glycol. Le dipropylène glycol permet de solubiliser le stéroïde et d'éviter sa recristallisation. L'invention concerne également les utilisations cosmétiques et dermatologiques de cette composition, notamment pour prévenir ou traiter les signes du vieillissement cutané chronologique ou actinique.

COMPOSITION RENFERMANT UN STÉROÏDE ET UN GLYCOL

La présente invention se rapporte à une composition renfermant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un stéroïde choisi parmi : la DHEA et un dérivé métabolique ou chimique de celle-ci, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre le dipropylène glycol.

La DHEA, ou déhydroépiandrostérone, est un stéroïde naturel produit essentiellement par les glandes corticosurrénales. Elle est connue pour sa capacité à promouvoir la kératinisation de l'épiderme (JP-07 196 467), ou encore dans le traitement des peaux sèches, en raison de son aptitude à augmenter la production endogène et la sécrétion de sébum et à renforcer l'effet barrière de la peau (US-4,496,556). Il a également été décrit dans le brevet US-5,843,932 l'utilisation de la DHEA pour remédier à l'atrophie du derme par inhibition de la perte de collagène et de tissu conjonctif. Il a enfin été proposé d'utiliser le sulfate de DHEA pour traiter différents signes du vieillissement tels que les rides, la perte d'éclat de la peau et le relâchement cutané (EP-0 723 775).

Parmi les métabolites de la DHEA, une attention particulière a été portée ces dernières années à la 7α -hydroxy DHEA. Il a en effet été démontré que ce métabolite, qui ne possède pas l'activité hormonale de la DHEA, permettait d'augmenter la prolifération des fibroblastes et la viabilité des kératinocytes humains et présentait des effets anti-radicalaires (WO 98/40074). Il a également été mis en évidence sur le rat (WO 00/28996) que la 7α -hydroxy DHEA augmentait l'épaisseur du derme et le contenu en élastine et collagène de la peau. Il a ainsi été suggéré d'utiliser ce métabolite de DHEA pour prévenir et/ou traiter les effets néfastes des UV sur la peau, lutter contre les rides et augmenter la fermeté et la tonicité de la peau.

On comprend donc l'intérêt qu'il peut y avoir à utiliser la DHEA et ses dérivés dans des compositions cosmétiques ou dermatologiques.

Or, ces stéroïdes ne se solubilisent que difficilement dans les milieux aqueux et hydroalcooliques, ce qui limite leur formulation dans des compositions cosmétiques ou dermatologiques. Ils ont ainsi tendance à recristalliser. Or, la formation de cristaux de

taille mal contrôlée résulte en une biodisponibilité médiocre de la DHEA ou de ses dérivés dans la peau. Il s'ensuit une perte d'efficacité plus ou moins importante des compositions les contenant, selon le degré de recristallisation, ce qui va à l'encontre de l'objectif recherché. En outre, cette recristallisation peut modifier la stabilité globale de

5 ces compositions ainsi que leur aspect, ce qui peut détourner l'utilisateur de celles-ci.

Des solutions ont donc été proposées par la Demandereuse pour solubiliser la DHEA ainsi que ses précurseurs et dérivés chimiques et biologiques. Il a ainsi été suggéré d'associer la DHEA à des 2-alkyl alcanols ou alcools de Guerbet (CA-2 343 426) ou

10 encore à des filtres UV liposolubles (FR 2 803 514).

Toutefois, pour certaines applications cosmétiques de la DHEA, ces solutions ne sont pas toujours bien adaptées. En particulier, l'utilisation de filtres UV liposolubles en relativement grande quantité (par exemple supérieure à 10% en poids) peut conduire à

15 des problèmes d'intolérance et à un toucher relativement gras des compositions contenant la DHEA, qui n'est pas toujours souhaitable du point de vue cosmétique.

En outre, la solubilisation dans les alcools de Guerbet des dérivés les plus polaires de la DHEA ne conduit pas toujours à des résultats satisfaisants en émulsion. En effet,

20 ces dérivés ont une capacité élevée au mûrissement dit d'Ostwald qui conduit à leur recristallisation rapide en émulsion, par transfert de ces dérivés depuis la phase grasse les contenant vers la phase aqueuse de l'émulsion.

Il subsiste donc le besoin de disposer de composés permettant de solubiliser la DHEA

25 et ses dérivés tout en évitant leur recristallisation en émulsion et qui n'affectent pas négativement les propriétés cosmétiques, en particulier le toucher, de l'émulsion obtenue.

La Demandereuse a maintenant constaté, de façon étonnante, que ces stéroïdes

30 pouvaient être facilement solubilisés dans certains glycols.

La présente invention a donc pour objet une composition renfermant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un stéroïde choisi parmi : la DHEA et un

dérivé métabolique ou chimique de celle-ci, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre le dipropylène glycol.

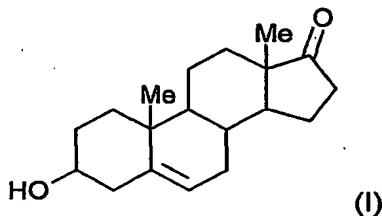
Elle a également pour objet un procédé de solubilisation d'au moins un stéroïde choisi

5 parmi : la DHEA et/ou un dérivé métabolique ou chimique de celle-ci, comprenant l'étape consistant à mélanger ledit stéroïde au dipropylène glycol.

Le mélange peut être effectué à froid, à température ambiante ou à chaud, par exemple à 75°C, généralement sous agitation.

10

La DHEA a la formule (I) suivante :



15 La DHEA utilisable selon l'invention est par exemple disponible auprès de la société AKZO NOBEL.

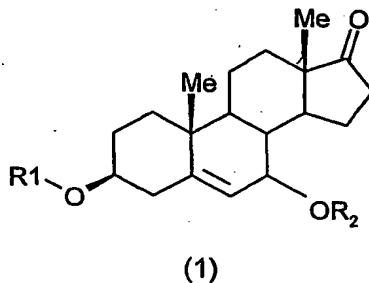
Par "dérivés métaboliques" de la DHEA, on entend notamment la 7 α OH-DHEA, la 7 β OH-DHEA et la 7-céto-DHEA, sans que cette liste soit limitative. La 7 α OH-DHEA est

20 préférée pour une utilisation dans la présente invention.

Par "dérivé chimique" de la DHEA, on entend en particulier les 3-alkylesters de 7-oxo DHEA et en particulier la 3 β -acétoxy-7-oxo DHEA commercialisée par la société HUMANETICS sous la dénomination commerciale 7-Keto®.

25

D'autres dérivés chimiques de la DHEA convenant à la mise en œuvre de la présente invention sont les dérivés de formule (1) :



dans laquelle :

5 R₁ et R₂ sont indépendamment choisis parmi :

- un groupe alkyle en C₁-C₁₂, saturé ou insaturé, linéaire, ramifié ou cyclique pouvant éventuellement contenir un ou plusieurs hétéroatomes, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -OR' et/ou -SR' et/ou -COOR' et/ou -NR'R' et/ou halogène et/ou sulfate et/ou phosphate et/ou aryle et/ou hétérocycle,

10 ledit hétérocycle pouvant avantageusement être choisi parmi un indole, une pyrimidine, une pipéridine, une morpholine, un pyrane, un furane, une pipérazine, une pyridine ;

- un groupe alkylcarbonyle, dont la partie alkyle en C₁-C₂₄ est saturée ou insaturée, linéaire, ramifiée ou cyclique, et éventuellement substituée par un ou plusieurs groupes choisi parmi -OR' et/ou -SR' et/ou -COOR' et/ou -NR'R' et/ou halogène et/ou sulfate et/ou phosphate et/ou aryle et/ou hétérocycle, ledit hétérocycle pouvant avantageusement être choisi parmi un indole, une pyrimidine, une pipéridine, une morpholine, un pyrane, un furane, une pipérazine, une pyridine ;

20

- un groupe arylcarbonyle, de préférence un phénylcarbonyle, ou un groupe arylalkylcarbonyle, de préférence un benzylcarbonyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes -OR' et/ou -SR' et/ou -COOR' et/ou -NR'R' et/ou halogène et/ou aryle et/ou hétérocycle ;

25

- un groupe O=P(OH)OR' ;
- un groupe (O)₂SOR' ;

- un groupe trialkylsilyle (SiR'_3) dans lequel les 3 groupes R' peuvent être identiques ou différents ;
- un groupe carbonyloxyalkyle ($\text{R}'\text{OCO}$) ;
- un groupe carbonylaminealkyle ($\text{R}'\text{NHCO}$) ;

5

10 dans lesquels R' est choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, de préférence en $\text{C}_1\text{-C}_6$, saturé ou insaturé, linéaire, ramifié ou cyclique pouvant éventuellement contenir un ou plusieurs hétéroatomes, éventuellement fonctionnalisé 15 par un ou plusieurs groupes -OR", -COOR", halogène, -NR"R"; ou par un groupe aryle, de préférence un phényle, éventuellement fonctionnalisé par un ou plusieurs groupes-OR", -COOR", halogène ou -NR"R" ;
R" représentant un atome d'hydrogène, une chaîne alkyle, de préférence en $\text{C}_1\text{-C}_6$, saturée ou insaturée, linéaire, ramifiée ou cyclique,
étant entendu que dans chacun des groupes -NR'R' et -NR"R", les substituants R', respectivement R", sont identiques ou différents.

20 Parmi les dérivés de formule (1), on peut citer en particulier les diesters de 7-OH-DHEA et plus préférentiellement la 3-O-acetyl-7-benzoyloxy-déhydroépiandrostérone qui est notamment disponible auprès de la société GATTEFOSSE sous la dénomination commerciale 3-acetoxy-7-benzoate DHEA.

25 La composition selon la présente invention renferme, comme solubilisant des stéroïdes ci-dessus, le dipropylène glycol.

30 Ce glycol peut être utilisé comme solvant principal, auquel cas il permet de solubiliser le stéroïde en milieu aqueux, ou comme solvant secondaire. Dans ce dernier cas, il peut être ajouté à une composition renfermant des filtres UV liposolubles ou des alcools de Guerbet comme solvants principaux, de façon à augmenter la solubilité du stéroïde dans la phase aqueuse lorsqu'il transfère vers celle-ci depuis la phase huileuse contenant le solvant principal.

Le dipropylène glycol permet donc à la fois de solubiliser le stéroïde, tel que la DHEA, et de stabiliser celui-ci vis-à-vis du mûrissement d'Ostwald.

- 5 La concentration en stéroïde dans la composition selon l'invention est avantageusement comprise entre 0,001% et 20% en poids, de préférence entre 0,01 et 10% en poids, plus préférentiellement entre 0,1 et 5% en poids, par rapport au poids total de la composition. En outre, la quantité pondérale de glycol selon l'invention représente avantageusement de 1 à 40 fois la quantité pondérale de stéroïde dans la composition selon l'invention, c'est-à-dire qu'à titre indicatif, le glycol peut représenter de 0,01% à 50%, mieux, de 1 à 20%, du poids total de la composition.

La composition selon l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique sur la peau, notamment sous forme 15 d'une solution aqueuse, d'un gel, d'une émulsion huile-dans-eau, d'un organogel tel que décrit dans la demande FR 2 794 998, d'une émulsion sans tensioactif stabilisée par des particules polymériques (comme décrit dans la demande EP-0 864 320) ou par des particules minérales (comme décrit dans les demandes WO 00/98301, WO 00/07548, WO 00/07549 et WO 00/07550), d'une microémulsion ou d'une 20 nanoémulsion. Le contenu de ces brevets est incorporé ici par référence.

Cette composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse ou d'un gel. Elle peut éventuellement être appliquée sur la peau sous forme 25 d'aérosol. Elle peut être utilisée comme produit de soin et/ou comme produit de maquillage de la peau, ou comme produit capillaire, par exemple comme shampooing ou après-shampooing.

De façon connue, la composition de l'invention peut contenir également les adjuvants 30 habituels dans les domaines cosmétique et dermatologique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les pigments, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés, et par exemple de 0,01 à 20 %

du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse ou dans la phase aqueuse. Ces adjuvants, ainsi que leurs concentrations, doivent être tels qu'ils ne nuisent pas aux propriétés avantageuses des stéroïdes selon l'invention.

5

Lorsque la composition selon l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 à 80 % en poids, et de préférence de 5 à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les matières grasses, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi 10 ceux classiquement utilisés dans le domaine considéré. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont de préférence présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

15 Comme matières grasses utilisables dans l'invention, on peut utiliser les solubilisants à base de 2-alkyl alcanols et de leurs esters, les huiles et notamment les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles d'origine végétale (huile d'avocat, huile de soja), les huiles d'origine animale (lanoline), les huiles de synthèse (perhydrosqualène), les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées 20 (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras tels que l'alcool cétylique, des acides gras, des cires et des gommes et en particulier les gommes de silicone.

Comme émulsionnants et coémulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par 25 exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que le stéarate de PEG-100, le stéarate de PEG-50 et le stéarate de PEG-40 ; les esters d'acide gras et de polyol tels que le stéarate de glycéryle, le tristéarate de sorbitane et les stéarates de sorbitane oxyéthylénés disponibles sous les dénominations commerciales Tween® 20 ou Tween® 60, par exemple ; les alkyléthers d'alcools gras saturés ou insaturés, 30 linéaires ou ramifiés, en C₁₀-C₂₀ et de polyéthylène glycol tels que les éthers d'alcool stéarylque et de PEG disponibles sous les dénominations commerciales BRIJ 72 ou BRIJ 721, par exemple ; les alkyléthers de glycérol ou de polyols ; les alkyl- et/ou polyalkyl éthers de glucose ou de sucre tels que les produits commercialisés sous

les dénominations CRODESTA F10, F20, F50, F70, F110 ou F160, par exemple ; et leurs mélanges.

Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer en particulier les polymères 5 carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras et la silice hydrophobe.

10

Selon une forme d'exécution préférée de l'invention, la composition pourra contenir, outre le dipropylène glycol, au moins un autre (poly)alkylène glycol et/ou un ester de (poly)alkylène glycol.

15 Comme exemples d'autres alkylène glycols, on peut citer l'éthylène glycol, le propylène glycol, le butylène glycol et le pentylène glycol, l'hexylène glycol.

Comme exemples d'autres polyalkylène glycols, on peut citer le polyéthylène glycol comprenant de 2 à 20 motifs d'éthylène glycol.

20

Enfin, comme esters de (poly)alkylène glycols, on peut citer les mono-, di- et triesters d'acide en C₁-C₆ et d'alkylène glycol, tels que l'acétate de propylène glycol.

25 La composition selon l'invention trouve en particulier une application dans la prévention et le traitement des signes du vieillissement chronologique ou actinique.

La présente invention concerne donc également l'utilisation cosmétique de la composition mentionnée ci-dessus pour prévenir ou traiter les signes du vieillissement cutané chronologique ou actinique.

30

Elle concerne en particulier l'utilisation cosmétique de cette composition pour prévenir ou traiter la perte de fermeté de la peau et/ou le teint terne et/ou la dilation des pores et/ou les troubles de pigmentation de la peau ou des cheveux.

L'invention concerne également l'utilisation cosmétique de cette composition pour prévenir ou traiter l'hyperséborrhée et/ou les imperfections liées à l'hyperséborrhée et/ou les pellicules et/ou la chute des cheveux.

5 L'invention sera maintenant illustrée par les exemples non limitatifs suivants. Dans ces exemples, les quantités sont indiquées en pourcentage pondéral, sauf indication contraire.

EXEMPLES

10

Exemple 1 : solubilisation de la DHEA

La solubilité de la DHEA a été évaluée à température ambiante dans différents solvants. Pour ce faire, la DHEA a été dispersée, en excès, dans le solvant concerné, 15 préalablement porté à 60°C. Cette température a été maintenue pendant une heure sous agitation au barreau magnétique. La suspension a ensuite été ramenée à température ambiante (25°C). Après 24 heures, la suspension a été centrifugée pour éliminer les cristaux de DHEA non solubilisée. Le surnageant a été prélevé et on a contrôlé en microscopie optique en polarisation croisée l'absence de cristaux de DHEA. 20 Ce surnageant a ensuite été analysé par HPLC. On considère que la quantité de DHEA détectée correspond à la solubilité maximale de celle-ci dans le solvant concerné.

Les résultats sont rassemblés dans le Tableau ci-dessous.

Solvant	Solubilité de la DHEA (% en poids)
Glycérol	0,15 %
Sorbitol	0,05 %
PEG-400	3,67 %
Propylène glycol	5,88 %
Dipropylène glycol	10,48 %

25

Il ressort donc clairement de ce Tableau que le dipropylène glycol est un bien meilleur solvant de la DHEA que les solvants classiquement utilisés dans les domaines

cosmétique et pharmaceutique, tels que le glycérol et le sorbitol, et même que d'autres (poly)alkylène glycols tels que le polyéthylène glycol (400 OE) et le propylène glycol.

Exemple 2 : composition cosmétique

5 *Phase A*

Stéarate de glycérol	2,5	%
Stéarate de polyéthylène glycol (8 OE)	2,5	%
Acide stéarique	1,0	%
Conservateur	0,1	%
10 Hexyl dodécanol	8,0	%
Triglycérides d'acides caprylique/caprique	15	%
DHEA	1	%

Phase B

15 Triéthanolamine	0,25	%	
Conservateur	0,2	%	
Dipropylène glycol	10	%	
Eau distillée	qsp	100	%

20 *Phase C*

Carbomer	0,3	%
Eau distillée	14,95	%
Neutralisant	0,25	%

25 La composition ci-dessus peut être préparée de la manière suivante. La phase A et la phase B sont portées à 75°C, séparément. La phase B est introduite dans la phase A sous agitation rotor-stator type Moritz. La température est maintenue à 75°C. Après 30 mn d'agitation, on effectue trois passages à l'homogénéisateur haute pression, entre 200 b et 900 b. La suspension est ensuite ramenée à température ambiante avant que 30 la phase C soit dispersée à l'aide d'une défloculeuse. On obtient une émulsion blanche de type huile-dans-eau renfermant des oléosomes de DHEA.

Cette composition peut être utilisée pour prévenir ou traiter les signes du vieillissement cutané tels que les rides et ridules et le relâchement cutané.

Exemple 3 : composition cosmétique

5 On prépare, de façon classique pour l'homme du métier, une lotion ayant la composition suivante :

3β-acétoxy-7-oxo DHEA	1	%
Dipropylène glycol	25	%
10 Propylène glycol	20	%
Glycérol	30	%
Eau distillée	100	%

Cette lotion peut être utilisée, notamment, pour atténuer les taches pigmentaires sur les mains et le décolleté.

Exemple 4 : composition cosmétique

20 On prépare, de la même manière que la composition de l'Exemple 2, une émulsion ayant la composition suivante :

Phase A :

Distéarate de diglycérol	2,4	%
25 Stéarate de sorbitane (4OE)	2,1	%
Sel monosodique d'acide N Stéaroyl L glutamique	0,7	%
Alcool céto-stéarylque	1	%
Vaseline	2	%
Heptanoate de stéarylque	5	%
30 Stéarate d'isocétyle	8	%
Octyl dodécanol	8	%
Triglycérides caprique –caprylique	5	%
Cyclopentasiloxane	5	%
7OH-DHEA	0,8	%

Phase B

Dipropylène glycol	25	%
Conservateurs	1	%
5 Eau distillée	25	%

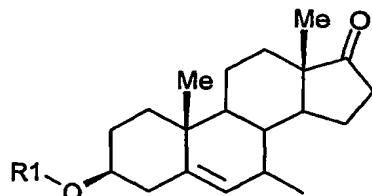
Phase C

Carbomer	0,2	%
Triéthanolamine	0,1	%
10 Eau		

Cette composition convient bien aux peaux très sèches.

REVENDICATIONS

1. Composition renfermant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un stéroïde choisi parmi : la DHEA et un dérivé métabolique ou chimique de celle-ci, 5 caractérisée en ce qu'elle comprend en outre le dipropylène glycol.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit stéroïde est la DHEA.
- 10 3. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit dérivé métabolique de DHEA est choisi parmi : 7 α OH-DHEA, la 7 β OH-DHEA et la 7-céto-DHEA.
- 15 4. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit dérivé chimique de DHEA est un 3-alkylester de 7-oxo DHEA.
5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que ledit dérivé chimique de DHEA est la 3 β -acétoxy-7-oxo DHEA.
- 20 6. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit dérivé chimique de la DHEA est représenté par la formule (1) :



(1)

25

dans laquelle :

R₁ et R₂ sont indépendamment choisis parmi :

- un groupe alkyle en C₁-C₁₂, saturé ou insaturé, linéaire, ramifié ou cyclique pouvant éventuellement contenir un ou plusieurs hétéroatomes, et éventuellement substitué

par un ou plusieurs groupes choisis parmi -OR' et/ou -SR' et/ou -COOR' et/ou -NR'R' et/ou halogène et/ou sulfate et/ou phosphate et/ou aryle et/ou hétérocycle, ledit hétérocycle pouvant avantageusement être choisi parmi un indole, une pyrimidine, une pipéridine, une morpholine, un pyrane, un furane, une pipérazine, 5 une pyridine ;

• un groupe alkylcarbonyle, dont la partie alkyle en C₁-C₂₄ est saturée ou insaturée, linéaire, ramifiée ou cyclique, et éventuellement substituée par un ou plusieurs groupes choisi parmi -OR' et/ou -SR' et/ou -COOR' et/ou -NR'R' et/ou halogène 10 et/ou sulfate et/ou phosphate et/ou aryle et/ou hétérocycle, ledit hétérocycle pouvant avantageusement être choisi parmi un indole, une pyrimidine, une pipéridine, une morpholine, un pyrane, un furane, une pipérazine, une pyridine ;

• un groupe arylcarbonyle, de préférence un phénylcarbonyle, ou un groupe 15 arylalkylcarbonyle, de préférence un benzylcarbonyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes -OR' et/ou -SR' et/ou -COOR' et/ou -NR'R' et/ou halogène et/ou aryle et/ou hétérocycle ;

• un groupe O=P(OH)OR' ;
20 • un groupe (O)₂SOR' ;

• un groupe trialkylsilyle (SiR'₃) dans lequel les 3 groupes R' peuvent être identiques ou différents ;
25 • un groupe carboxyloxyalkyle (R'OCO) ;

• un groupe carbonylaminealkyle (R'NHCO) ;

dans lesquels R' est choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₁₂, 30 de préférence en C₁-C₆, saturé ou insaturé, linéaire, ramifié ou cyclique pouvant éventuellement contenir un ou plusieurs hétéroatomes, éventuellement fonctionnalisé

par un ou plusieurs groupes -OR", -COOR", halogène, -NR"R"; ou par un groupe aryle, de préférence un phényle, éventuellement fonctionnalisé par un ou plusieurs groupes-OR", -COOR", halogène ou -NR"R" ;

R" représentant un atome d'hydrogène, une chaîne alkyle, de préférence en C₁-C₆,

5 saturée ou insaturée, linéaire, ramifiée ou cyclique,

étant entendu que dans chacun des groupes -NR'R' et -NR"R", les substituants R', respectivement R", sont identiques ou différents.

7. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce que le dérivé chimique de

10 la DHEA est la 3-O-acetyl-7-benzoyloxy-déhydroépiandrostone.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle comprend de 0,1 à 5% en poids de stéroïde, par rapport au poids total de la composition.

15

9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que la quantité pondérale de glycol représente de 1 à 40 fois la quantité pondérale de stéroïde dans la composition.

20

10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que le glycol représente de 1 à 20% du poids total de la composition.

11. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce 25 qu'elle renferme en outre au moins un autre (poly)alkylène glycol et/ou un ester de (poly)alkylène glycol.

12. Utilisation cosmétique de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour prévenir ou traiter les signes du vieillissement cutané chronologique ou 30 actinique.

13. Utilisation cosmétique de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour prévenir ou traiter la perte de fermeté de la peau et/ou le teint terne et/ou la dilation des pores et/ou les troubles de pigmentation de la peau ou des cheveux.
- 5 14. Utilisation cosmétique de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour prévenir ou traiter l'hyperséborrhée et/ou les imperfections liées à l'hyperséborrhée et/ou les pellicules et/ou la chute des cheveux.
- 10 15. Procédé de solubilisation d'au moins un stéroïde choisi parmi : la DHEA et/ou un dérivé métabolique ou chimique de celle-ci, comprenant l'étape consistant à mélanger ledit stéroïde à au moins un glycol choisi parmi l'hexylène glycol et le dipropylène glycol.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte -nal Application No
PCT/FR 02/02570A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, BIOSIS, EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 63974 A (ENDORECHERCHEINC.) 16 December 1999 (1999-12-16) page 70; example A ---	1-15
A,P	EP 1 172 094 A (L'OREAL) 16 January 2002 (2002-01-16) claims 1-18; example 3 ---	1-15
A	US 6 187 955 B1 (NAGAI ET AL.) 13 February 2001 (2001-02-13) the whole document ---	1-15
A	EP 0 679 392 A (LABORATOIRE L. LAFON) 2 November 1995 (1995-11-02) the whole document ---	1-15
		-/-

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

17 December 2002

Date of mailing of the International search report

27/12/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fischer, J.P.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/FR 02/02570

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 955 455 A (LABRIE) 21 September 1999 (1999-09-21) the whole document -----	1-15
A	EP 0 693 292 A (JOHNSON & JOHNSON MEDICAL) 24 January 1996 (1996-01-24) claims 1,4-8 -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 02/02570

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see supplementary sheet (further information continued from) PCT/ISA/210

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I.2

The current Claims 1-15 relate to a very large number of compositions. Indeed, the large number of variables they contain result in claims that lack clarity to such an extent that it appears impossible to carry out a reasonable search covering the subject matter thereof. Expressions such as "DHEA and a metabolic or chemical derivative thereof", and "7-oxo-DHEA 3-alkylester" cover a very large number of different compounds with a sterol structure.

Similarly, the chemical derivatives having the chemical structure shown in Claim 6 are not supported by the examples.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims that are directed to a clear, supported and sufficiently disclosed subject matter, i.e. the examples and compounds cited in the description and the claims, and within the general spirit of the invention.

Claims for which an incomplete search has been carried out: 2-3, 5, 7

Claims for which a complete search has been carried out: 1, 4, 6, 8-15.

The applicant is advised that claims or parts of claims directed to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is also advised that, in its capacity as International Preliminary Examining Authority, the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This will apply whether or not the claims have been amended after receipt of the international search report or in the course of any procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No

PCT/FR 02/02570

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9963974	A 16-12-1999	US	6465445 B1	15-10-2002
		AU	4253099 A	30-12-1999
		BR	9911116 A	28-02-2001
		CA	2334577 A1	16-12-1999
		WO	9963974 A2	16-12-1999
		CN	1312718 T	12-09-2001
		EP	1083905 A2	21-03-2001
		HU	0103345 A2	28-02-2002
		JP	2002517433 T	18-06-2002
		NO	20006254 A	01-02-2001
		PL	345887 A1	14-01-2002
		TR	200100551 T2	23-07-2001
		TR	200103453 T2	21-06-2002
		TR	200103454 T2	21-06-2002
		TR	200103455 T2	21-06-2002
		TR	200103456 T2	21-06-2002
EP 1172094	A 16-01-2002	FR	2811563 A1	18-01-2002
		EP	1172094 A1	16-01-2002
		JP	2002080341 A	19-03-2002
		US	2002064540 A1	30-05-2002
US 6187955	B1 13-02-2001	JP	3018137 B2	13-03-2000
		JP	8092054 A	09-04-1996
		JP	8109166 A	30-04-1996
		CN	1127249 A , B	24-07-1996
		DE	19527313 A1	01-02-1996
		JP	2853020 B2	03-02-1999
		JP	9095477 A	08-04-1997
		US	5723133 A	03-03-1998
EP 679392	A 02-11-1995	FR	2719220 A1	03-11-1995
		AT	210430 T	15-12-2001
		AU	680731 B2	07-08-1997
		AU	1767595 A	16-11-1995
		CA	2148112 A1	30-10-1995
		DE	69524470 D1	24-01-2002
		DE	69524470 T2	23-05-2002
		DK	679392 T3	08-04-2002
		EP	0679392 A1	02-11-1995
		ES	2169746 T3	16-07-2002
		HU	75251 A2	28-05-1997
		JP	2740465 B2	15-04-1998
		JP	8059456 A	05-03-1996
		KR	233770 B1	01-12-1999
		NZ	272014 A	26-05-1997
		PT	679392 T	31-05-2002
		TW	448050 B	01-08-2001
		US	2002111387 A1	15-08-2002
		ZA	9503392 A	28-10-1996
US 5955455	A 21-09-1999	AU	686120 B2	05-02-1998
		AU	5388494 A	28-07-1994
		AU	5855794 A	15-08-1994
		CA	2154161 A1	04-08-1994
		WO	9416709 A2	04-08-1994
		CN	1116823 A	14-02-1996
		CZ	9501565 A3	13-12-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l	ional Application No
PCT/FR 02/02570	

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 5955455	A		EP 0680327 A1	08-11-1995
			FI 953017 A	19-06-1995
			HU 73241 A2	29-07-1996
			JP 8505629 T	18-06-1996
			NO 952417 A	16-06-1995
			NO 20003545 A	16-06-1995
			NO 20003546 A	16-06-1995
			NO 20003547 A	16-06-1995
			NO 20003549 A	16-06-1995
			NO 20024189 A	16-06-1995
			NZ 250712 A	26-11-1996
			SK 77995 A3	09-04-1997
			US 5776923 A	07-07-1998
			US 5843932 A	01-12-1998
			US 5798347 A	25-08-1998
			US 5854229 A	29-12-1998
			US 5728688 A	17-03-1998
			US 5824671 A	20-10-1998
			US 5872114 A	16-02-1999
			US 5837700 A	17-11-1998
			US 5948434 A	07-09-1999
			US 5922700 A	13-07-1999
			US 5780460 A	14-07-1998
			US 5807849 A	15-09-1998
			ZA 9400372 A	19-07-1995
EP 693292	A	24-01-1996	GB 2291348 A	24-01-1996
			AT 209510 T	15-12-2001
			AU 696405 B2	10-09-1998
			AU 2492895 A	01-02-1996
			BR 9503349 A	27-02-1996
			CA 2153947 A1	19-01-1996
			DE 69524152 D1	10-01-2002
			DE 69524152 T2	16-05-2002
			EP 0693292 A1	24-01-1996
			FI 953453 A	19-01-1996
			JP 8187280 A	23-07-1996
			NO 952824 A	19-01-1996
			SG 33420 A1	18-10-1996
			TW 443932 B	01-07-2001
			US 5693624 A	02-12-1997
			ZA 9505607 A	06-01-1997

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De: Internationale No
PCT/FR 02/02570

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K7/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ, BIOSIS, EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 99 63974 A (ENDORECHERCHEINC.) 16 décembre 1999 (1999-12-16) page 70; exemple A	1-15
A, P	EP 1 172 094 A (L'OREAL) 16 janvier 2002 (2002-01-16) revendications 1-18; exemple 3	1-15
A	US 6 187 955 B1 (NAGAI ET AL.) 13 février 2001 (2001-02-13) le document en entier	1-15
A	EP 0 679 392 A (LABORATOIRE L. LAFON) 2 novembre 1995 (1995-11-02) le document en entier	1-15
		-/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant poser un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 décembre 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

27/12/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fischer, J.P.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De : Internationale No :
PCT/FR 02/02570

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 955 455 A (LABRIE) 21 septembre 1999 (1999-09-21) 1e document en entier -----	1-15
A	EP 0 693 292 A (JOHNSON & JOHNSON MEDICAL) 24 janvier 1996 (1996-01-24) revendications 1,4-8 -----	1-15

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALEDemande internationale n°
PCT/FR 02/02570**Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)**

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. Les revendications n°^{es} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

2. Les revendications n°^{es} se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210

3. Les revendications n°^{es} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtent ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.

3. Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°^{es}

4. Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°^{es}

Remarque quant à la réserve

Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.

Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Les revendications 1-15 ont trait à une très grande variété de compositions. En fait les revendications contiennent tant de variables que le manque de clarté est d'une importance telle qu'une recherche significative de l'objet des revendications devient impossible. Les expressions "DHEA et un dérivé métabolique ou chimique de celle-ci" et "3-alkylester de 7-oxo DHEA" représentent un nombre très important de composés différents présentant une structure stérolique. De même les dérivés chimiques représentés par la structure chimique de la revendication 6 ne sont pas supportés par des exemples.

Par conséquent la recherche a été effectuée pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être clair, fondé et suffisamment exposé, à savoir les exemples et les composés cités dans la description et les revendications, et dans l'esprit général de l'invention.

Revendications ayant fait l'objet de recherches complètes: 2-3,5,7

Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes: 1,4,6,8-15

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

D- Internationale No

PCT/FR 02/02570

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 9963974	A	16-12-1999	US	6465445 B1	15-10-2002
			AU	4253099 A	30-12-1999
			BR	9911116 A	28-02-2001
			CA	2334577 A1	16-12-1999
			WO	9963974 A2	16-12-1999
			CN	1312718 T	12-09-2001
			EP	1083905 A2	21-03-2001
			HU	0103345 A2	28-02-2002
			JP	2002517433 T	18-06-2002
			NO	20006254 A	01-02-2001
			PL	345887 A1	14-01-2002
			TR	200100551 T2	23-07-2001
			TR	200103453 T2	21-06-2002
			TR	200103454 T2	21-06-2002
			TR	200103455 T2	21-06-2002
			TR	200103456 T2	21-06-2002
EP 1172094	A	16-01-2002	FR	2811563 A1	18-01-2002
			EP	1172094 A1	16-01-2002
			JP	2002080341 A	19-03-2002
			US	2002064540 A1	30-05-2002
US 6187955	B1	13-02-2001	JP	3018137 B2	13-03-2000
			JP	8092054 A	09-04-1996
			JP	8109166 A	30-04-1996
			CN	1127249 A ,B	24-07-1996
			DE	19527313 A1	01-02-1996
			JP	2853020 B2	03-02-1999
			JP	9095477 A	08-04-1997
			US	5723133 A	03-03-1998
EP 679392	A	02-11-1995	FR	2719220 A1	03-11-1995
			AT	210430 T	15-12-2001
			AU	680731 B2	07-08-1997
			AU	1767595 A	16-11-1995
			CA	2148112 A1	30-10-1995
			DE	69524470 D1	24-01-2002
			DE	69524470 T2	23-05-2002
			DK	679392 T3	08-04-2002
			EP	0679392 A1	02-11-1995
			ES	2169746 T3	16-07-2002
			HU	75251 A2	28-05-1997
			JP	2740465 B2	15-04-1998
			JP	8059456 A	05-03-1996
			KR	233770 B1	01-12-1999
			NZ	272014 A	26-05-1997
			PT	679392 T	31-05-2002
			TW	448050 B	01-08-2001
			US	2002111387 A1	15-08-2002
			ZA	9503392 A	28-10-1996
US 5955455	A	21-09-1999	AU	686120 B2	05-02-1998
			AU	5388494 A	28-07-1994
			AU	5855794 A	15-08-1994
			CA	2154161 A1	04-08-1994
			WO	9416709 A2	04-08-1994
			CN	1116823 A	14-02-1996
			CZ	9501565 A3	13-12-1995

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De Internationale No
PCT/FR 02/02570

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5955455	A	EP 0680327 A1 FI 953017 A HU 73241 A2 JP 8505629 T NO 952417 A NO 20003545 A NO 20003546 A NO 20003547 A NO 20003549 A NO 20024189 A NZ 250712 A SK 77995 A3 US 5776923 A US 5843932 A US 5798347 A US 5854229 A US 5728688 A US 5824671 A US 5872114 A US 5837700 A US 5948434 A US 5922700 A US 5780460 A US 5807849 A ZA 9400372 A	08-11-1995 19-06-1995 29-07-1996 18-06-1996 16-06-1995 16-06-1995 16-06-1995 16-06-1995 16-06-1995 16-06-1995 26-11-1996 09-04-1997 07-07-1998 01-12-1998 25-08-1998 29-12-1998 17-03-1998 20-10-1998 16-02-1999 17-11-1998 07-09-1999 13-07-1999 14-07-1998 15-09-1998 19-07-1995
EP 693292	A 24-01-1996	GB 2291348 A AT 209510 T AU 696405 B2 AU 2492895 A BR 9503349 A CA 2153947 A1 DE 69524152 D1 DE 69524152 T2 EP 0693292 A1 FI 953453 A JP 8187280 A NO 952824 A SG 33420 A1 TW 443932 B US 5693624 A ZA 9505607 A	24-01-1996 15-12-2001 10-09-1998 01-02-1996 27-02-1996 19-01-1996 10-01-2002 16-05-2002 24-01-1996 19-01-1996 23-07-1996 19-01-1996 18-10-1996 01-07-2001 02-12-1997 06-01-1997